

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An:	WINTER, BRANDL, FÜRNISS, HÜBNER RÖSS, KAISER, POLTE - PARTNER-SCHAFT PATENT- UND RECHTSANWALTSKANZLEI	MUC
Ritthaler, Wolfgang		
WINTER, BRANDL & PARTNER I S I N G		
Alois-Steinecker-Str. 22		
D-85354 Freising Eing.: 21. Feb. 2001		
ALLEMAGNE		
Frist:		

PCT

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNGSBERICHTS
(Regel 71.1 PCT)

Absendedatum (Tag/Monat/Jahr) 19.02.2001	
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts L07892	WICHTIGE MITTEILUNG
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/00240	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 13/01/2000
Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 14/01/1999	
Anmelder LONZA AG et al.	

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

4. ERINNERUNG

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde



Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Bevollmächtigter Bediensteter

Neubauer, M

Tel. +49 89 2399-7272



BEST AVAILABLE COPY

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT



(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts L07892	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/00240	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 13/01/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 14/01/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07D213/50		
Anmelder LONZA AG et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
- ☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).
- Diese Anlagen umfassen insgesamt 5 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☒ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 14/07/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 19.02.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Härtinger, S Tel. Nr. +49 89 2399 8289 

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-12 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-18 eingegangen am 23/01/2001 mit Schreiben vom 23/01/2001

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/00240

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-18 Ja
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-18 Ja
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-18 Ja
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt

VI. Bestimmte angeführte Unterlagen

1. Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)

und / oder

2. Nicht-schriftliche Offenbarungen (Regel 70.9)

siehe Beiblatt

Abschnitt V:

1. Auf die im internationalen Recherchenbericht genannten Dokumente (=D) wird verwiesen.

✕ D1: WO-A-99 15503; D2: WO-A-99 55830; D3: WO-A-98 47871;
D4: US-A-5 596 008; D5: US-A-4 155 909;
D6: J. ORG. CHEM., 53(26), 1988, Seiten 6115-6118
D7: BULL. SOC. CHIM. BELGES, 98(1), 1989, Seiten 77-81
D8: US-A-3 313 683; D9: FR-A-2 074 674;
D10: 'Organic Chemistry' 1992 (XP002135946)
D11: 'Pyridine and its Derivatives' 1964 (XP002135944)
D12: 'Organic Chemistry' 1992 (XP002135945)

Die Dokumente D1 und D2 wurden zwischen dem Prioritätstag und dem Anmeldetag der vorliegenden Patentanmeldung veröffentlicht. Sie gelten daher nicht als Stand der Technik im Sinne von Regel 64.1 und Art. 33(2) und (3) PCT (siehe Abschnitt VI).

2. Neuheit

a) Die Einzelverbindung gemäß vorliegendem Anspruch 1 fällt unter den Schutzbereich von Anspruch 20 aus D3. Die anmeldungsgemäße Auswahl von R¹ in der Bedeutung einer Methylgruppe in Kombination mit "Ar" als 5'-Methyl substituiertes 3-Pyridinyl scheint in D3 nicht individualisiert zu sein. Obwohl methylsubstituierte Reste "Ar" gemäß Seite 8, Zeile 15 als bevorzugt gekennzeichnet sind und Verbindungen der Formel A2 mit R¹ = CH₃ beispielhaft in D3 genannte werden, scheint es keine Offenbarung für die anmeldungsgemäße Auswahl von R¹ und "Ar" zu geben. Anspruch 1 scheint demnach die Erfordernisse von Art. 33(2) PCT zu erfüllen.

b) Die Reaktion eines N,N-Dialkylamino-(6-methyl-3-pyridinyl)acetonitrils der Formel III mit einem Benzylhalogenid wird in den zitierten Dokumenten nicht offenbart. Das Verfahren gemäß Anspruch 2 (sowie die davon abhängigen Ansprüche 3 bis 13) scheint daher neu im Sinne von Art. 33(2) PCT zu sein. Der Verfahrensanspruch 18, der diese Verfahrensmerkmale ebenfalls umfaßt, kann

somit als neu im Sinne des PCTs betrachtet werden.

c) Die Bisulfitaddukte der Formel I aus D9 überlappen mit der strukturell nächstliegenden Verbindung II gemäß vorliegendem Anspruch 14. Die im Beispiel 23 aus D9 hergestellte Verbindung unterscheidet sich vom anmeldungsgemäßen Addukt im 3-Pyridinrest, welcher in D9 unsubstituiert ist. Obwohl alkylsubstituierte Reste allgemein offenbart werden, erstreckt sich die Offenbarung nicht auf Methylsubstituenten bzw. 6-Methyl substituierte Pyridinreste. Der Gegenstand von Anspruch 14 scheint daher eine neue Auswahl aus D9 zu sein. Der auf das Herstellungsverfahren dieser Verbindung gerichtete Anspruch 15 scheint daher ebenfalls die Erfordernisse von Art. 33(2) PCT zu erfüllen.

d) Die Verbindungen aus Anspruch 16 überlappen mit den strukturell nächstliegenden α -Dimethylamino- α -Pyridylacetonitril-derivaten aus D8. Obwohl in der Spalte 2 "Pyridyl oder substituierte Pyridylreste" und Beispiele hierfür angeführt werden, wie beispielsweise ein "2-Methylpyridylrest" (Spalte 2, Zeile 46), scheint diese Entgegenhaltung die anspruchsgemäße Kombination eines 2-Methylpyrid-3-ylrestes und eines N,N-Dialkylrestes als einzige Substituenten des Acetonitrils nicht zu offenbaren. Die beanspruchten Verbindungen scheinen daher eine neue Auswahl zu betreffen. Anspruch 16, sowie der auf ein Herstellungsverfahren der genannten Verbindungen gerichtete Gegenstand des Anspruchs 17, scheinen somit die Erfordernisse von Art. 33(2) zu erfüllen.

3. Erfinderische Tätigkeit

Der beanspruchte Anmeldegegenstand betrifft unterschiedliche Zwischenprodukte und Verfahren zu deren Herstellung.

a) Die dem Gegenstand der unabhängigen Ansprüche 1, 2 und 18 zugrundeliegende Aufgabe wird in der Bereitstellung eines Verfahrens zur Herstellung der (Zwischen)Verbindung I gesehen, die gemäß Seite 1 der Beschreibung selbst ein Ausgangsprodukt zur Herstellung von pharmazeutisch wirksamen Produkten ist.

Die Ausführungsbeispiele 4a und 4b belegen, daß die genannte Aufgabe durch die technischen Merkmale im Anspruch 2 gelöst wurden.

Der vorgeschlagene Lösungsweg verläuft über die Umsetzung eines Vinylpyridinderivates mit Ozon und anschließende Reduktion unter Bildung des entsprechenden Aldehyds bzw. der Bisulfitadditionsverbindung II. Keines der zitierten Dokumente scheint diesen Reaktionsweg nahezu legen, sodaß die Gesamtverfahren gemäß den Ansprüchen 2 und 18, sowie das Verfahrensendprodukt gemäß Anspruch 1 auf einer erfinderischen Tätigkeit gemäß Art. 33(3) PCT beruhen.

b) Der Gegenstand von Anspruch 14 betrifft ein Zwischenprodukt, welches für das Gesamtverfahren aus den oben genannten Gründen als erfindungswesentlich angesehen wird. Wie von der Anmelderin im Schreiben vom 23.01.01 erklärt wurde, läßt sich dieses Schlüsselprodukt darüber hinaus in einem einzigen Verfahrensschritt ausgehend von der Vinylpyridinverbindung darstellen, was gegenüber dem Stand der Technik ein entscheidender Vorteil ist.

Das Zwischenprodukt gemäß Anspruch 14 scheint daher auf einer erfinderischen Tätigkeit zu beruhen. Dessen Herstellungsverfahren nach Anspruch 15, sowie dessen Weiterverarbeitung gemäß Anspruch 17 und das daraus resultierende neue Zwischenprodukt der Formel III (Anspruch 16) scheinen daher als Teil des erfinderischen Gesamtverfahrens und durch die Beziehung zum Zwischenprodukt gemäß Anspruch 14 die Erfordernisse von Art. 33(3) PCT erfüllt zu haben.

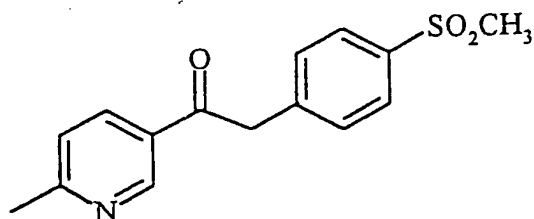
Abschnitt VI:

1. Die Dokumente D1 und D2 wurden zwischen dem Prioritätstag und dem Anmeldetag der vorliegenden Patentanmeldung veröffentlicht. Sie gelten daher nicht als Stand der Technik im Sinne von Regel 64.1 und Art. 33(2) und (3) PCT.

Im regionalen Verfahren vor dem Europäischen Patentamt werden diese Dokumente zur Beurteilung der Neuheit herangezogen. Es scheint, daß die Verbindungen 5a (D1) und PE-3 (D2) neuheitsschädlich für den Gegenstand von Anspruch 1 sein könnten.

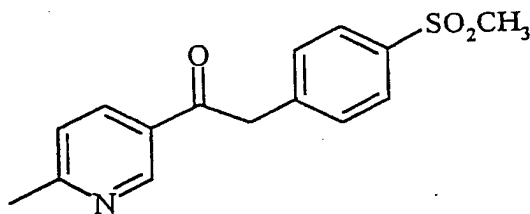
Patentansprüche

1. 1-(6-Methylpyridin-3-yl)-2-[(4-(methylsulfonyl)phenyl)]ethanon der Formel



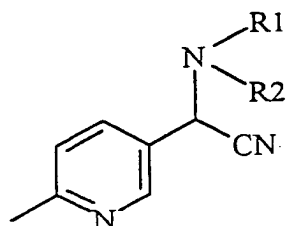
I

2. Verfahren zur Herstellung von 1-(6-Methylpyridin-3-yl)-2-[(4-(methylsulfonyl)phenyl)]ethanon der Formel



I

worin 2-Methyl-5-vinylpyridin durch Umsetzung mit Ozon und anschließende Reduktion zunächst in 2-Methylpyridin-5-carbaldehyd überführt wird, dieser dann mit einem Dialkylamin und einer Cyanverbindung zu einem N,N-Dialkylamino-(6-methyl-3-pyridyl)acetonitril der allgemeinen Formel

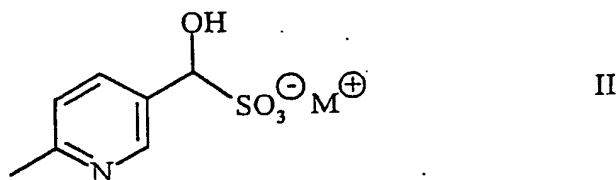


III

worin R¹ und R² gleich oder verschieden sind und C₁₋₄-Alkyl bedeuten, umgesetzt wird, und dieses schließlich in Gegenwart einer Base mit einem 4-(Methylsulfonyl)benzylhalogenid zu 1-(6-Methylpyridin-3-yl)-2-[(4-(methylsulfonyl)phenyl)]ethanon der Formel I umgesetzt wird.

3. Verfahren gemäss Anspruch 2, worin die Umsetzung von 2-Methyl-5-vinylpyridin mit Ozon in Gegenwart einer Mineralsäure, bevorzugt bei einer Temperatur von -20°C bis 0°C , erfolgt.

5 4. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 2 oder 3, worin die Reduktion mit einem Alkalihydrogensulfit unter Bildung eines 1-Hydroxy-(6-methylpyridin-3-yl)methansulfonsäuresalzes der allgemeinen Formel II



10

erfolgt, worin M ein Alkalimetall bedeutet.

5. Verfahren gemäss Anspruch 4, worin die Reduktion bei einer Temperatur von -20°C bis 20°C erfolgt.

15

6. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 4 oder 5, worin das 1-Hydroxy-(6-methylpyridin-3-yl)methansulfonsäuresalz ohne es zu isolieren zur Herstellung des N,N-Dialkylamino-(6-methyl-3-pyridyl)acetonitrils der allgemeinen Formel III eingesetzt wird.

20

7. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 2 bis 6, worin als Cyanverbindung bei der Umsetzung des 2-Methylpyridin-5-carbaldehyds eine wässrige HCN-Lösung oder eine wässrige Lösung eines Alkalicyanids verwendet wird.

25

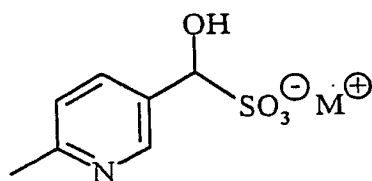
8. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 2 bis 7, worin die Temperatur für die Umsetzung des 2-Methylpyridin-5-carbaldehyds mit dem Dialkylamin und der Cyanverbindung 0°C bis 30°C beträgt.

30

9. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 2 bis 8, worin als Base bei der Umsetzung des N,N-Dialkylamino-(6-methyl-3-pyridyl)acetonitrils der Formel III entweder eine

wässrige Alkalihydroxidlösung zusammen mit einem Phasentransferkatalysator oder ein Alkalialkoholat in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels verwendet wird.

- 5 10. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 2 bis 9, worin das 2-Methyl-5-vinylpyridin ausgehend von 2-Methyl-5-ethylpyridin erhalten wird.
11. Verfahren gemäß Anspruch 10, worin 2-Methyl-5-ethylpyridin bei 500°C bis 700°C in Gegenwart eines Katalysators in das 2-Methyl-5-vinylpyridin überführt wird.
- 10 12. Verfahren gemäss Anspruch 11, worin als Katalysator ein Siliciumdioxid, Silicagel, Eisenoxid, Zinkoxid, Chromoxid, Kupferchromit, Magnesiumoxid, Kaliumoxid, Aluminiumoxid oder Borphosphat, einzeln oder als Mischung, gegebenenfalls aufgebracht auf einem Träger, verwendet wird.
- 15 13. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 11 oder 12, worin die Umsetzung bei einer Temperatur von 600°C bis 700°C erfolgt.
14. 1-Hydroxy-(6-methylpyridin-3-yl)methansulfonsäuresalze der allgemeinen Formel

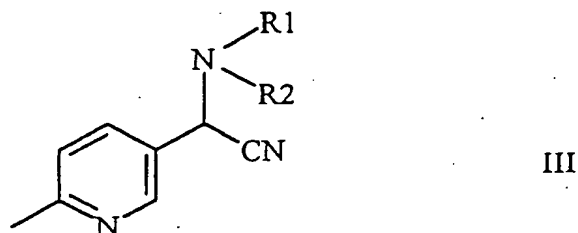


II

20 worin M ein Alkalimetall bedeutet.

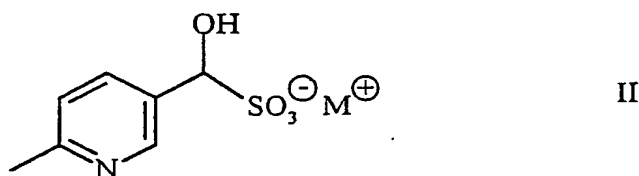
- 25 15. Verfahren zur Herstellung von 1-Hydroxy-(6-methylpyridin-3-yl)methansulfonsäuresalzen gemäß Anspruch 14, worin 2-Methyl-5-vinylpyridin durch Umsetzung mit Ozon und anschliessende Reduktion mit einem Alkalihydrogensulfit in das Endprodukt der Formel II überführt wird.

16. N,N-Dialkylamino-(6-methyl-3-pyridyl)acetonitril der allgemeinen Formel



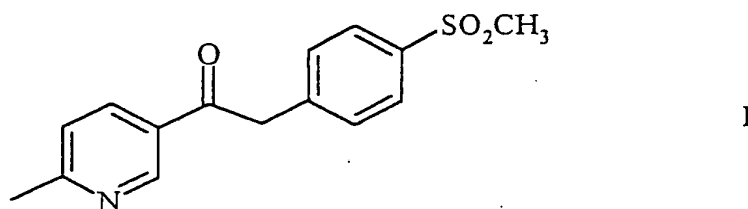
5 worin R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und C_{1-4} -Alkyl bedeuten.

17. Verfahren zur Herstellung eines N,N-Dialkylamino-(6-methyl-3-pyridyl)acetonitrils der allgemeinen Formel III gemäß Anspruch 16, worin 2-Methylpyridin-5-carbaldehyd oder 1-Hydroxy-(6-methyl-pyridin-3-yl)methansulfonsäuresalz der allgemeinen Formel II



mit einem Dialkylamin und einer Cyanverbindung zum Endprodukt der Formel III umgesetzt werden.

18. Verfahren zur Herstellung von 1-(6-Methylpyridin-3-yl)-2-[(4-(methylsulfonyl)phenyl)-ethanon der Formel



dadurch gekennzeichnet, dass

in einer ersten Stufe a) 2-Methyl-5-ethylpyridin bei 500°C bis 700°C in Gegenwart eines Katalysators in das 2-Methyl-5-vinylpyridin überführt wird,

5

in einer zweiten Stufe b) das 2-Methyl-5-vinylpyridin durch Umsetzung mit Ozon und anschliessende Reduktion in den 2-Methylpyridin-5-carbaldehyd überführt wird,

10

in einer dritten Stufe c) der 2-Methylpyridin-5-carbaldehyd mit einem Dialkylamin und einer Cyanverbindung in das entsprechende N,N-Dialkylamino-(6-methyl-3-pyridyl)acetonitril überführt wird, und schliesslich

15

in einer letzten Stufe d) das N,N-Dialkylamino-(6-methyl-3-pyridyl)acetonitril in Gegenwart einer Base mit einem 4-(Methylsulfonyl)benzylhalogenid zum 1-(6-Methylpyridin-3-yl)-2-[(4-(methylsulfonyl)phenyl]ethanon umgesetzt wird.